





Use of aqueous compositions in medicaments for subcutaneous or intramuscular administration

Publication number: EP0955063
Publication date: 1999-11-10
Inventor: RUCHATZ FOLKER DR (DE); REICH HANS-BERND (DE)
Applicant: BASF AG (DE)
Classification:
- **international:** A61K9/00; A61K47/10; A61K9/00; A61K47/10; (IPC1-7): A61K47/34
- **European:** A61K9/00M5; A61K47/10
Application number: EP19990106023 19990325
Priority number(s): DE19981014136 19980401

Cited documents:

	WO9816252
	WO9802142
	CA1072413
	EP0551626

[Report a data error here](#)**Abstract of EP0955063**

The use of an aqueous composition is claimed for subcutaneously or intramuscularly administered drug formulations. The composition comprises: (a) a polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymer (A) with a weight average molecular weight (MGW) of over 8000 to 20000; and (b) a polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymer (B) with a weight average molecular weight of 4000-8000.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
10.11.1999 Patentblatt 1999/45

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 47/34**

(21) Anmeldenummer: **99106023.7**

(22) Anmeldetag: **25.03.1999**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(71) Anmelder:
**BASF AKTIENGESELLSCHAFT
67056 Ludwigshafen (DE)**

(30) Priorität: **01.04.1998 DE 19814513**

(72) Erfinder:
• **Ruchatz, Folker, Dr.
67433 Neustadt (DE)**
• **Reich, Hans-Bernd
67141 Neuhausen (DE)**

(54) **Verwendung von wässrigen Zusammensetzungen in subkutanen oder intramuskulär zu verabreichenden Arzneimitteln**

(57) Verwendung einer wässrigen Zusammensetzung, enthaltend

a) ein Polyoxyethylen-polyoxypropylen-copolymer A mit einem mittleren Molekulargewicht (MGw) von über 8000 bis 20 000 und

b) ein Polyoxyethylen-polyoxypropylen-copolymer B mit einem mittleren Molekulargewicht (MGw) von 4000 bis 8000

zur Herstellung von Arzneimitteln, die subkutan oder intramuskulär verabreicht werden.

EP 0 955 063 A1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung von wäßrigen Zusammensetzungen, die zwei unterschiedliche Polyoxxyethylen-polyoxypropylen-copolymere enthalten.

5 [0002] Wäßrige Zusammensetzungen, die Polyoxxyethylen-polyoxypropylen-copolymere enthalten, sind bekannt (J. Pharmac. Sci., 80, 3, 1991, S. 280 - 283, J. Colloid Interface Sci. 1990, 1997, 2, 307 - 312).

[0003] Aus der US 3,740,421 sind wäßrige Gele, die Polyoxxyethylen-polyoxypropylen enthalten, bekannt.

10 [0004] Diese Polymere werden z.B. als Verdicker, Gelbildner oder Lösungsvermittler insbesondere für pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen eingesetzt (Polymer Controlled Drug Delivery, 1991, 189-214, Controlled Release Society).

[0005] Aus der CA 1,072,413 sind Poloxamer-Gel-Systeme, die unterschiedliche Polyoxxyethylen-polyoxypropylen-copolymere enthalten für die Anwendung in der Pharmazie und Kosmetik bekannt.

[0006] Es bestand die Aufgabe, wäßrige Zusammensetzungen zu entwickeln, die an definierten Wirkorten eine kontrollierte Abgabe eines Arzneimittels ermöglichen und einfach mit einer Spritze zu verabreichen sind.

15 [0007] Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch die Verwendung einer wäßrigen Zusammensetzung, enthaltend

a) ein Polyoxxyethylen-polyoxypropylen-copolymer A mit einem mittleren Molekulargewicht (MG_w) von über 8000 bis 20 000 und

20

b) ein Polyoxxyethylen-polyoxypropylen-copolymer B mit einem mittleren Molekulargewicht (MG_w) von 4000 bis 8000

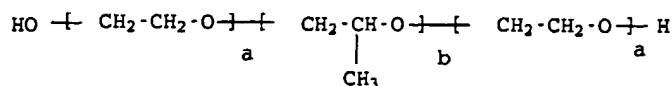
zur Herstellung von Arzneimitteln, die subkutan oder intramuskulär verabreicht werden.

25 [0008] Die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen lassen sich bei Raumtemperatur in flüssiger Form intramuskulär und subkutan verabreichen und bilden bei Körpertemperatur ein Depotgel, aus dem Wirkstoffe kontrolliert freigesetzt werden. In den Arzneimittelformulierungen wirken die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen aber nicht nur als Gelbildner, sondern auch als Lösungsvermittler, Emulgator und Dispergiermittel.

30 [0009] Die in den erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen enthaltenen Copolymere A weisen bevorzugt ein MG_w (mittleres Gewichtsmolekulargewicht) von 9000 bis 15 000, die Copolymere B von 5000 bis 7000 auf. Die MG_w -Werte sind aus den OH-Zahlen berechnet.

[0010] Die erfindungsgemäß verwendeten Polyoxxyethylen-polyoxypropylen-copolymere lassen sich in erster Näherung durch die folgende allgemeine Formel darstellen:

35



40

wobei a und b jeweils solche Werte bedeuten, daß die oben angegebenen Molekulargewichte erreicht werden.

45 [0011] Der gewichtsmäßige Anteil der Polyoxxyethyleinheiten $\{\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O}\}$ im Copolymer A beträgt bevorzugt 60 bis 80 %, insbesondere 70-76 %; im Copolymer B bevorzugt 70 bis 90 %, insbesondere 77 bis 84 %. Das Verhältnis der Werte a und b ist jeweils entsprechend eingestellt.

[0012] Die Copolymere A und B sind an sich bekannte Polymere (Handelsprodukte) und werden auf bekannte Weise hergestellt. Die Copolymere können zur Stabilisierung BHT enthalten und liegen üblicherweise als grobkörnige Pulver von wachsähnlicher Konsistenz vor. Sie werden allgemein auch als "Poloxamere" bezeichnet.

50 [0013] Die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen enthalten die Copolymere A bevorzugt in Mengen von 5 bis 30, insbesondere 10 bis 25 Gewichtsprozent und die Copolymere B bevorzugt in Mengen von 1 bis 30, insbesondere 2 bis 25 Gewichtsprozent, jeweils bezogen auf die Gesamtzusammensetzung.

[0014] Die Zusammensetzungen weisen den Vorteil auf, daß sich die Sol-Gel-Übergangstemperatur maßgeschneidert, insbesondere im Bereich von 20°C bis 40°C, einstellen läßt. Darüberhinaus kann die Viskosität des entstehenden Gels eingestellt werden. Außerdem ist zu beobachten, daß die Zusammensetzungen über einen weiten Temperaturbereich (30-90°C) mit steigenden Temperaturen keinen Viskositätsabfall zeigen.

55

[0015] Die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen lassen sich im allgemeinen auf zwei Wegen herstellen:

[0016] Beim "Kaltverfahren" werden die Copolymere zusammen oder nacheinander in Wasser von 0-25°C eingeührt.

EP 0 955 063 A1

Unlösliche Bestandteile können in einem organischen Lösungsmittel wie Ethanol, i-Propanol oder Propylenglykol gelöst und dann mit der wässrigen Phase homogen vereinigt werden.

[0017] Beim "Heißverfahren" werden die Copolymere zusammen oder nacheinander wie oben gelöst, nur beträgt die Temperatur 60-100°C und die Lösung wird anschließend auf 25°C abgekühlt.

5 [0018] Die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen können neben den genannten Polymeren und Lösungsmitteln noch die entsprechenden pharmazeutischen oder kosmetischen Wirkstoffe enthalten. Die entsprechenden Wirkstoffe können als Lösung beigemischt werden.

[0019] Für temperaturempfindliche Wirkstoffe ist selbstverständlich das Kaltverfahren bevorzugt.

10 [0020] Die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen können zusätzlich 0,01 bis 5, bevorzugt 0,02 bis 1 Gewichtsprozent Polyacrylsäure enthalten. Die Polyacrylsäure führt zu einer Erniedrigung der Gelierungstemperatur und Erhöhung der Viskosität.

[0021] Als Beispiele für pharmazeutische Wirkstoffe seien genannt:

Aldosteron Antagonisten, wie z.B. Kaliumcanrenoat, Spironolacton und Furosemid;

15 Analgetika/Antirheumatika, wie z.B. Diclofenac, Ibuprofen, Proxicam, Tramadol und Opiate;

Antiarhythmika, wie beispielsweise Mexiletin, Propafenon oder Sotalol;

20 Antibiotika/Chemotherapeutika wie z.B. Penicilline, Cephalosporine, Tetracycline, Aminoglykoside, Chloramphenicol, Thiamphenicol, Lincomycine und Makrolid-Antibiotika, Polypeptid-Antibiotika, Chinolone, Nitroimidazole, Malariamittel, Virusstatika, Enzyminhibitoren z.B. β -Lactamase;

Antiepileptika, z.B. Phenobarbital, Carbamazepin;

25 Antifibrinolytika, wie z. B. Tranexamsäure, Aminomethylbenzoesäure;

Antihypertonika, z.B. Clonidin, Prazosin, Minoxidil, Verapamil oder Nifedipin;

30 Antikoagulantia, beispielsweise Phenprocoumon oder Heparin;

Antihypotonika;

35 Antimykotika, z.B. Miconazol, Itraconazol, Flucytosin, Amphotericin B, Nystatin oder Griseofulvin;

Beta-Rezeptorenblocker, Calciumantagonisten und ACE-Hemmer wie u.a. Atenolol, Propranolol, Metoprolol, Nifedipin, Nitrendipin, Nisoldipin, Diltiazem, Captopril, Lisinopril, Enalapril oder Ramipril;

40 Antiasthmatica, u.a. Terbutaliri, Salbutanmol, Theophyllin;

Diuretika, beispielsweise Piretanid, Furosemid, Hydrochlorothiazid oder Chlortalidon;

Enzympräparate und Transportproteine wie u.a. Aprotinin, Hyaluronidase, Kallidinogenase und L-Carnitin;

45 Fibrinolytika, wie Alteplase, Urokinase, Streptokinase und andere;

Gynäkologika, Kontrazeptiva, Prostaglandine und ihre Derivate;

50 Hypophysen-, Hypothalamushormone, andere regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe sowie Derivate der genannten Hormone;

Immuntherapeutika und Zytokine z.B. Interferone;

55 Kardiaka und Koronarmittel, z.B. Glyceroltrinitrat, Isosorbidmononitrat, -dinitrat;

Lokalanästhetika und Neuraltherapeutika, beispielsweise Mepicacain, Bupivacain, Lidocain, Procain, Tetracain und andere;

EP 0 955 063 A1

Nebenschilddrüsenhormone/Calciumstoffwechselregulatoren;

Parkinsonmittel und Psychopharmaka wie z. B. Amitriptylin, Doxepin, Benzodiazepine;

5 Schilddrüsentherapeutika; Sera, Immunglobuline; Sexualhormone und ihre Hemmstoffe bzw deren Analoga; Thrombozytenaggregationshemmer; Zytostatika und Metastasehemmer, wie z. B. Alkylantien, Antimetabolite, Alkaloide, Cisplatin, Interferone, LH-RH- Analoga;

Lipidsenker, wie z. B. Fenofibrat, Bezafibrat, Simvastatin.

10

[0022] Diese Wirkstoffe können die Viskositätseigenschaften der Zusammensetzungen beeinflussen. So führt z.B. Ibuprofen zu einer Erniedrigung der Gelierungstemperatur.

[0023] Die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen können auch noch Salze wie NaCl oder KCl enthalten, die gegebenenfalls eine Viskositätserhöhung bewirken. Derartige Salze können in Mengen von 1-20 Gew.-% vorhanden sein.

15

[0024] Eine erfindungsgemäß verwendete Zusammensetzung kann demnach z.B. folgende Komponenten enthalten:

20

Wirkstoff	x g
Propylenglykol*)	20 g
Copolymer A	22 g
Copolymer B	5 g
NaCl	1 g
H ₂ O	ad 100 g

25

*) Lösungsvermittler im Falle von schwer wasserlöslichen Wirkstoffen

30

[0025] Darüberhinaus können die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen noch die üblichen Hilfsstoffe für pharmazeutische Zubereitungen enthalten, wie z.B. Tenside.

35

Beispiele 1-8

[0026] Ein Polyoxyethylen-polyoxypropylen-copolymer mit einem mittleren MG_w von 12 000 g/mol und einem gewichtsmäßigen Anteil an Polyoxyethylen von 73% (Lutrol® F 127, BASF) wurde bei 5°C in H₂O durch Rühren aufgelöst. Anschließend wurde ein Polyoxyethylen-polyoxypropylen-copolymer mit einem mittleren MG_w von 6000 g/mol und einem gewichtsmäßigen Anteil an Polyoxyethylen von 80% (Lutrol® F68, BASF) ebenfalls bei 5°C unter Rühren zugegeben, bis eine Lösung erhalten wurde.

40

[0027] Tabelle 1 enthält die Angaben zu den in den einzelnen Beispielen jeweils eingesetzten Mengen, wobei es sich bei Beispiel A um ein Vergleichsbeispiel handelt (nur ein Copolymer A in der Zusammensetzung).

45

	Copolymer A	Copolymer B
A	20	--
1	20	5
2	20	10
3	20	20
4	17,5	10
5	17,5	15

50

55

EP 0 955 063 A1

(fortgesetzt)

	Copolymer A	Copolymer B
6	15	10
7	15	20
8	12,5	20

Beispiele 9-14

[0028] Wie für die Beispiele 1-8 wurden wässrige Zubereitungen hergestellt, die die in Tabelle 2 angegebene Zusammensetzung aufweisen.

[0029] Die Polyacrylsäure (Carbopol® 940, BF Goodrich) wurde in einem Aliquot H₂O dispergiert und darin bei 5°C mit der Lösung der Copolymere A und B vereinigt. Die Polyacrylsäure wurde dann mit Triethanolamin neutralisiert.

Tabelle 2

Beispiel	Copolymer A	Copolymer B	PAA
9	12,5	20	0,05
10	12,5	20	0,1
11	15	20	0,1
12	15	20	0,25
13	17,5	15	0,1
14	12,5	15	0,1

Beispiele 15 und 16

[0030] Es wurden Zusammensetzungen wie oben beschrieben hergestellt. Ibuprofen wurde in Ethanol/Propylenglykol gelöst und diese Lösung der Lösung der Polymere zugefügt (s. Tabelle 3).

Tabelle 3

Beispiel	Copolymer A	Copolymer B	PAA	Ibuprofen
15	12,5	15	--	5
16	12,5	15	0,1	5

[0031] Die Ergebnisse mit den Zusammensetzungen nach Vergleichsbeispiel A und den Beispielen 1 bis 16 sind an den Figuren 1 bis 4 zu entnehmen.

[0032] Figuren 1 und 2 zeigen die Abhängigkeit der Viskosität und die Sol-Gel-Übergangstemperatur von den Konzentrationen der Polymere in den Zusammensetzungen.

[0033] Figur 3 zeigt den Einfluß der zugeführten Mengen PAA auf die Viskosität und Figur 4 zeigt die Gelfestigkeit für bestimmte Zusammensetzungen.

[0034] Die Viskosität wurde dabei mit einem Viskosimeter der Firma Physika Meßtechnik GmbH (Rheolab MC 10) gemessen. Die Temperatur wurde mit einer Aufheizungsrate von 1°C pro Minute erhöht, die Rotationsgeschwindigkeit betrug 250 rpm. Die Gelfestigkeit (Penetrationresistance) wurde bei 40°C mit einem Software kontrollierten Penetrometer (TA-XTL Texture Analyzer, Firma Stable Micro-Systems) mit einer 5 kg beladenen Zelle und einer 20 mm-Probe gemessen. Die Testgeschwindigkeit betrug 1 mm/s, die Eindringtiefe 5 mm.

[0035] Die so hergestellten Zusammensetzungen können in an sich bekannter Weise mittels einer Spritze subkutan oder intramuskulär verabreicht werden. Damit kann unter der Haut z.B. in der Nähe einer entzündeten Stelle, oder im Muskel ein Arzneimitteldepot erhalten werden, das, da die Zusammensetzung bei Körpertemperatur geliert, das Arzneimittel kontrolliert freigeben kann.

Patentansprüche

1. Verwendung einer wäßrigen Zusammensetzung, enthaltend

5 a) ein Polyoxyethylen-polyoxypropylen-copolymer A mit einem mittleren Molekulargewicht (M_{G_w}) von über 8000 bis 20 000 und

b) ein Polyoxyethylen-polyoxypropylen-copolymer B mit einem mittleren Molekulargewicht (M_{G_w}) von 4000 bis 8000

10 zur Herstellung von Arzneimitteln, die subkutan oder intramuskulär verabreicht werden.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Copolymer A ein M_{G_w} von 9000 bis 15 000 und Copolymer B ein M_{G_w} von 5000 bis 7000 aufweist.

15 3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Copolymer A einen gewichtsmäßigen Anteil an Polyoxyethylen-einheiten $-CH_2-CH_2-O-$ von 60 bis 80 % und Copolymer B einen solchen Anteil von 70 bis 90 % aufweist.

20 4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung 5 bis 30 Gewichtsprozent Copolymer A und 1 bis 30 Gewichtsprozent Copolymer B enthält.

5. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung zusätzlich 0,01 bis 5 Gewichtsprozent Polyacrylsäure enthält.

25 6. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung eine Sol-Gel-Übergangstemperatur von 20°C bis 40°C aufweist.

30

35

40

45

50

55

FIG.1

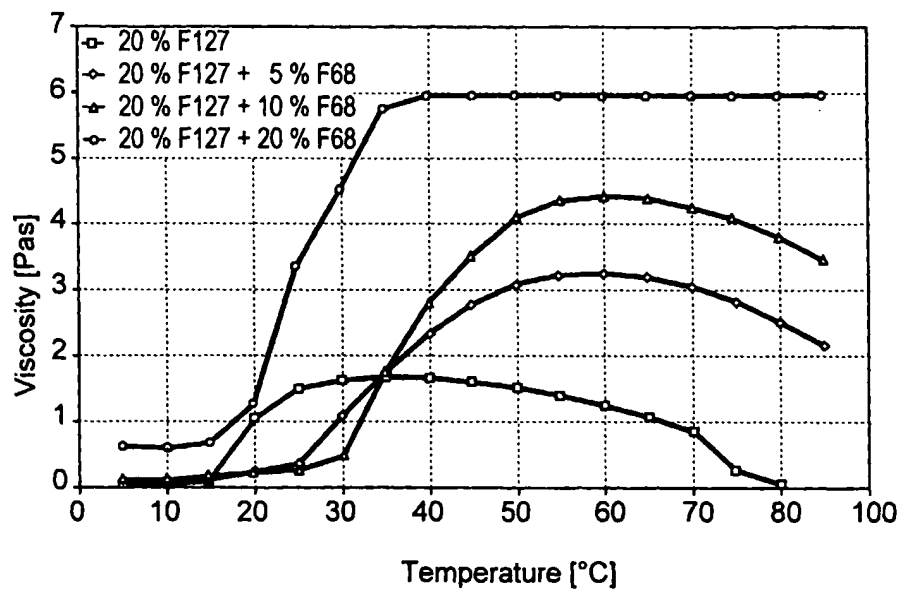


FIG.2

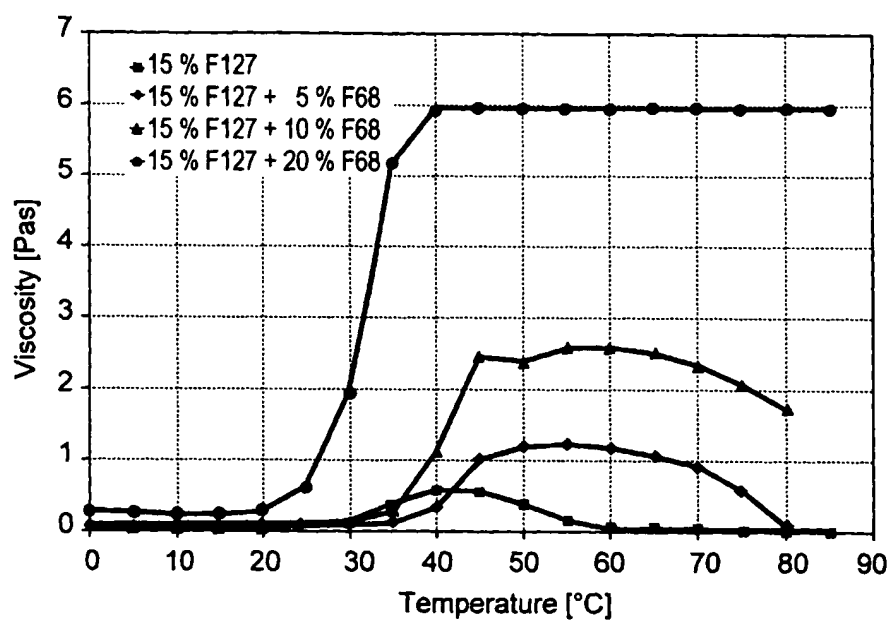


FIG.3

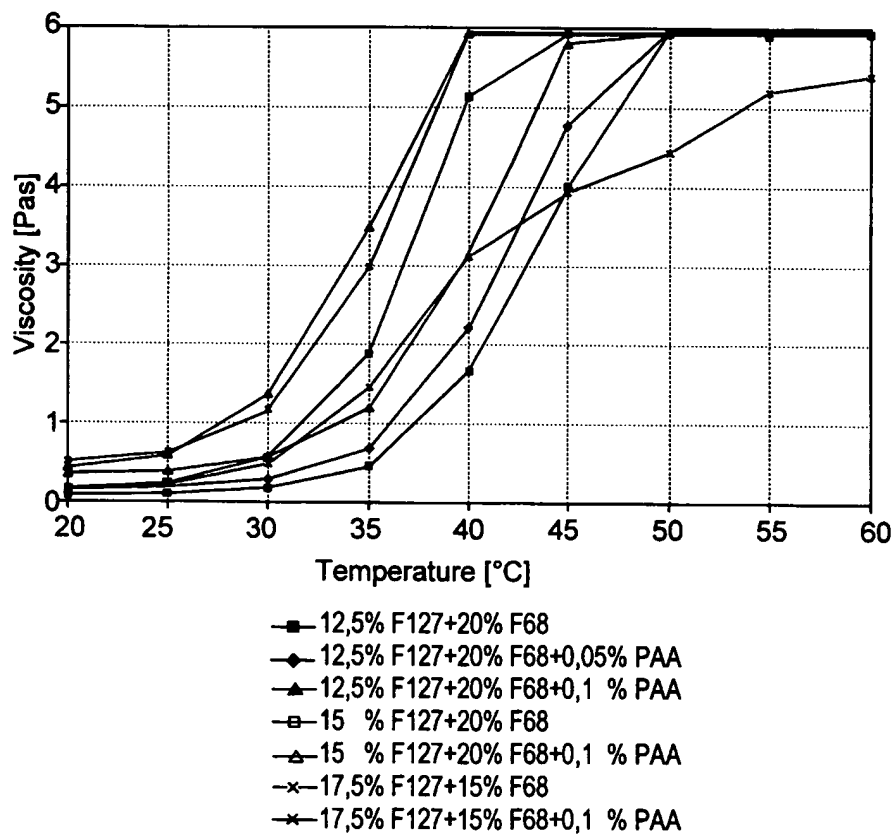
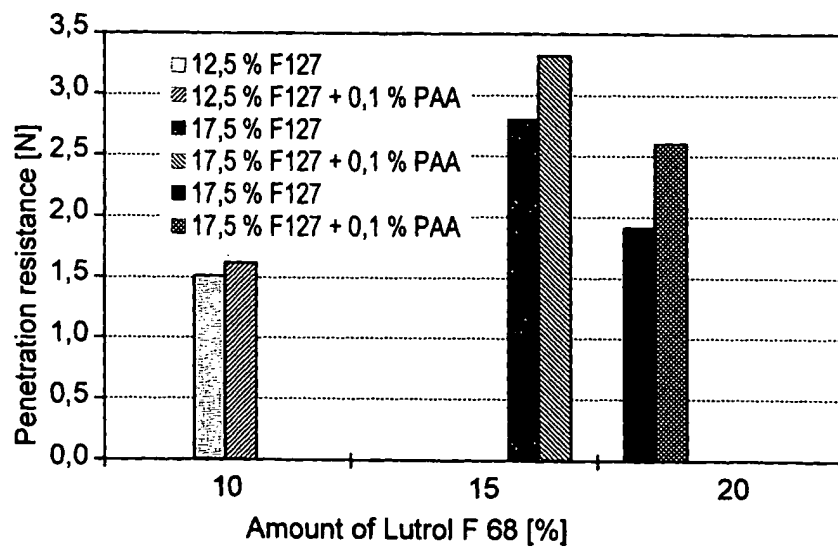


FIG.4



EP 0 955 063 A1



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 99 10 6023

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.8)
X, P	WO 98 16252 A (ASTRA AKTIEBOLAG) 23. April 1998 (1998-04-23)	1-4, 6	A61K47/34
P, Y	* Seite 1, Zeile 1 - Seite 6, Zeile 31 * * Seite 7; Beispiel 1 * * Seite 8; Beispiel 3 *	5	
Y	WO 98 02142 A (UNIVERSITY TECHNOLOGY CORPORATION) 22. Januar 1998 (1998-01-22) * das ganze Dokument *	1-4, 6	
Y, D	CA 1 072 413 A (WEST LABORATORIES, INC.) 26. Februar 1980 (1980-02-26) * Seite 18; Beispiel 6 *	1-4, 6	
Y	EP 0 551 626 A (LEK) 21. Juli 1993 (1993-07-21) * Anspruch 1 *	5	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.8)
			A61K
Recherchenort	Abchlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	14. Juli 1999	Benz, K	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: nichttechnische Offenbarung P: Zwischenliteratur		T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung eingeführtes Dokument L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03 82 (Pw/C3a)

EP 0 955 063 A1

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 99 10 6023

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

14-07-1999

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9816252	A	23-04-1998	AU	4641097 A	11-05-1998
WO 9802142	A	22-01-1998	US	5861174 A	19-01-1999
			AU	3822497 A	09-02-1998
			EP	0910342 A	28-04-1999
CA 1072413	A	26-02-1980	KEINE		
EP 551626	A	21-07-1993	CA	2085690 A	20-06-1993
			JP	5262670 A	12-10-1993

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82